

**PENERAPAN MODEL REGRESI *COX PROPORTIONAL*
HAZARD PADA KASUS *COMPETING RISK***

SKRIPSI

**oleh:
BRIAN LUDFI YAHYA
115090500111048**



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

**PENERAPAN MODEL REGRESI *COX PROPORTIONAL*
HAZARD PADA KASUS *COMPETING RISK***

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Statistika

oleh:
BRIAN LUDFI YAHYA
115090500111048



**PROGRAM STUDI STATISTIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI
PENERAPAN MODEL REGRESI *COX PROPORTIONAL*
HAZARD* PADA KASUS *COMPETING RISK

oleh:
BRIAN LUDFI YAHYA
115090500111048

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
Pada tanggal 7 Agustus 2017
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Statistika

Pembimbing

Ir. Heni Kusdarwati, MS
NIP. 196112081987012001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Ratno Bagus Edy Wibowo, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 197509082000031003

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Brian Ludfi Yahya
NIM : 115090500111048
Jurusan : Matematika
Program Studi : Statistika
**Judul Skripsi : PENERAPAN MODEL REGRESI *COX*
PROPORTIONAL HAZARD PADA KASUS
*COMPETING RISK***

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1. Isi dari Skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam Skripsi ini.**
- 2. Apabila di kemudian hari ternyata Skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.**

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 7 Agustus 2017
Yang menyatakan,

(Brian Ludfi Yahya)
NIM. 115090500111048

PENERAPAN MODEL REGRESI *COX PROPORTIONAL HAZARD* PADA KASUS *COMPETING RISK*

ABSTRAK

Model regresi *Cox Proportional Hazard* dapat digunakan pada kasus *Competing Risk*. *Competing Risk* merupakan kejadian di mana berhenti bertahannya suatu individu yang diteliti, dan disebabkan oleh beberapa penyebab, akan tetapi hanya satu penyebab saja yang menjadi penyebab kegagalan obyek tersebut. Tujuan penelitian ini adalah membentuk model regresi *Cox Proportional hazard* pada kasus *Competing Risk* pada data pasien leukemia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *EBMT*. Pemilihan model terbaik dilakukan dengan metode eliminasi langkah mundur, menghasilkan 4 model regresi Cox dengan resiko yang berbeda. Dari 1000 pasien leukemia yang melakukan transplantasi, tercatat 144 pasien yang meninggal karena kambuh. 80 pasien meninggal karena mengalami kondisi GvHD, 26 pasien meninggal karena terinfeksi Jamur, dan 157 pasien meninggal karena penyebab yang lain. Resiko terbesar pasien leukemia meninggal terdapat pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan berupa kekambuhan, kedua terdapat pada pasien yang mengalami kegagalan karena penyebab lainnya. Ketiga terdapat pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan berupa status GvHD, dan yang mempunyai resiko terkecil yaitu pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan berupa terinfeksi Jamur.

Kata Kunci: Regresi Cox, Competing Risk

AN APPLICATION OF COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION MODEL ON COMPETING RISK

ABSTRACT

Cox Proportional Hazard model can be used in competing risk case. Competing Risk is an event in survival analysis and caused by several causes, but only one cause that became focus of research. The aim of this study is to form a Cox Proportional hazard regression model in the case of competing risk data leukemia patients who did treatment in European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The selection of the best model was conducted by using backward elimination method, generated 4 cox regression model with different risk. There are 1000 leukemia patients who transplanted, recorded 144 patient died because of relapse, 80 patients died of GVHD condition, 26 patients died of fungal infection, and 157 patients died from other causes. First risk of leukemia patient found in patients who die from relapse. Second, is present in patient who die from other cause. Third, there is patient who died from GvHD condition, and patient leukemia has smallest risk, found in patients who died from fungal infections.

Kata Kunci: Cox Regression, Competing Risk

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga Skripsi dengan judul Penerapan Model Regresi Cox Proportional Hazard pada kasus Competing Risk dapat terselesaikan dengan baik.

Dalam penyusunan Skripsi ini, penulis telah banyak dibantu oleh berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Ir. Heni Kusdarwati, M.S selaku dosen pembimbing yang telah memberikan motivasi, bimbingan dan pengarahan hingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
2. Bapak Achmad Efendi, Ph.D selaku dosen penguji I atas saran dan masukan yang telah diberikan.
3. Ibu Dr. Rahma Fitriani, S.Si, M.Sc selaku dosen penguji II atas saran dan masukan yang telah diberikan.
4. Ratno Bagus EW., S.Si., MSi. Ph.D selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Brawijaya.
5. Ibu, Bapak, Adik dan seluruh keluarga yang selalu memberikan kasih sayang, doa serta dukungan.
6. Teman-teman angkatan Statistika A 2011 dan Statistika B 2011 atas do'a, kebersamaan dan dukungan.
7. Seluruh staf pengajar Jurusan Matematika atas bantuan dan kerjasamanya.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penyusunan skripsi.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, berbagai saran ataupun kritik yang membangun akan sangat berguna bagi penulis dalam penulisan ilmiah selanjutnya.

Malang, 7 Agustus 2017

Penulis,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	2
1.5 Manfaat	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival	5
2.2 Data Tersensor	6
2.3 <i>Competing Risk</i> pada Analisis Survival	8
2.4 Model Regresi Cox	9
2.5 Pendugaan Koefisien β	10
2.6 Pengujian Parameter	12
2.7 Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	12
2.8 Hazard Ratio	14
2.9 Cumulative Incidence Estimate	14
2.10 Tinjauan Non Statistika	14

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Data	17
3.2 Metode	18
3.3 Diagram Alir	20

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Competing Risk	23
4.2 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Kambuh	24
4.3 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena GvHD	26
4.4 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Jamur	29
4.5 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Other	30
4.6 Perbandingan Grafik CIF antar Resiko	32
4.7 Pembahasan	35

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37

DAFTAR PUSTAKA	38
-----------------------------	----

LAMPIRAN	39
-----------------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Kategori peubah respon dan bebas pasien leukemia	17
Tabel 3.2	Dummy peubah jenis penyakit dan tahun	18
Tabel 4.1	Penduga Parameter β untuk status = 1 (Kambuh).....	24
Tabel 4.2	Pemilihan model terbaik untuk status = 1 (Kambuh)	25
Tabel 4.3	Statistik Uji Global untuk setiap peubah (Status = 1)....	25
Tabel 4.4	Penduga Parameter β untuk status = 2 (GvHD)	26
Tabel 4.5	Pemilihan model terbaik untuk status = 2 (GvHD).....	27
Tabel 4.6	Statistik Uji Global untuk setiap peubah (Status = 2)....	28
Tabel 4.7	Penduga Parameter β untuk status = 3 (Jamur).....	29
Tabel 4.8	Penduga Parameter β untuk status = 4 (Other).....	30
Tabel 4.2	Pemilihan model terbaik untuk status = 4 (Other)	31
Tabel 4.3	Statistik Uji Global untuk setiap peubah (Status = 4)....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kurva Fungsi Survival	6
Gambar 2.2	Grafik Log Minus Log Fungsi Risiko yang Memenuhi Asumsi Risiko Proporsional	13
Gambar 3.1	Diagram Alir Analisis Regresi Cox pada Competing Risk	20
Gambar 4.1	Grafik Pasien Leukimia yang meninggal karena kambuh, GvHD, Other, dan Tersensor.	23
Gambar 4.2	Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena Kambuh	33
Gambar 4.3	Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena GvHD	33
Gambar 4.4	Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena terinfeksi Jamur	34
Gambar 4.5	Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena penyebab lainnya	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Data Pasien Leukimia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)</i>	39
Lampiran 2	Output pendugaan parameter dengan menggunakan software STATA	41
Lampiran 3	Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 1	44
Lampiran 4	Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 2	45
Lampiran 5	Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 4	46

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analisis Survival adalah analisis mengenai data yang berhubungan dengan waktu, data berupa waktu pengamatan dari dimulai penelitian sampai dengan terjadinya kejadian khusus seperti kematian pasien. Kejadian itu disebut dengan '*failures*'. Dalam bidang kesehatan data ini diperoleh dari suatu pengamatan terhadap sekelompok atau beberapa kelompok individu yang diamati dan dicatat waktu terjadinya kegagalan dari setiap individu. Tujuan utama dari analisis survival adalah untuk memodelkan dan menganalisis data *time to event*, yaitu data yang memiliki batas waktu dari suatu kejadian.

Model yang digunakan pada analisis survival adalah model regresi cox. Model regresi cox merupakan model semi parametrik yang digunakan untuk menjelaskan pengaruh atau hubungan antara kegagalan individu pada suatu waktu dengan satu atau lebih peubah bebas. Dalam regresi cox terdapat asumsi *proportional hazard*. Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika grafis log minus log terhadap waktu survival untuk beberapa kategori pada satu peubah bebas terlihat sejajar (tidak saling berpotongan).

Dalam bidang kesehatan, salah satu kasus analisis survival adalah kejadian di mana terjadinya kegagalan pada individu. Dalam pelaksanaannya dilakukan pencatatan waktu ketahanan hidup individu yang diamati. Penerapan analisis survival dengan model regresi cox mengalami perubahan seiring dengan kebutuhan dan perkembangan kasus yang diteliti. Salah satunya adalah kasus *Competing Risk*. *Competing Risk* merupakan kejadian di mana berhenti bertahannya suatu individu yang diteliti, dan disebabkan oleh beberapa penyebab, akan tetapi hanya satu penyebab saja yang menjadi penyebab kegagalan obyek tersebut.

Salah satu kejadian *Competing Risk* adalah kematian yang disebabkan karena penyakit Leukimia. Leukemia adalah kanker darah yang berkembang dari kelebihan produksi sel darah putih yang belum matang. Karena jumlah sel darah putih yang sangat banyak dalam aliran darah dan sumsum tulang, maka sel-sel darah lainnya

terganggu proses pembuatannya. Akibatnya, sel-sel darah putih dan sel darah lainnya tidak mampu berfungsi sebagaimana seharusnya. Pada penelitian ini akan dibahas model regresi *Cox Proportional Hazard* pada kasus *Competing Risk* pada data pasien leukemia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana model regresi *Cox Proportional Hazard* pada kasus *Competing Risk*?
2. Peubah apa yang berpengaruh terhadap risiko kematian pasien leukemia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Membentuk model regresi *Cox Proportional hazard* pada kasus *Competing Risk*.
2. Menentukan peubah bebas yang berpengaruh terhadap risiko kematian pasien leukemia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

1.4 Batasan Masalah

Dalam Penelitian ini, kasus *Competing Risk* pasien leukemia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang diatasi menggunakan model regresi Cox secara terpisah untuk setiap kejadian dengan pengelompokan peubah bebas kategori. Pelanggaran asumsi non proportional hazard dalam model regresi cox tidak diatasi menggunakan *stratified proportional hazard*.

1.5 Manfaat

Manfaat dalam penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan keilmuan mengenai model regresi *Cox Proportional Hazard* secara terpisah untuk setiap jenis kegagalan pada kasus *Competing Risk*

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival

Analisis survival adalah analisis mengenai data yang diperoleh dari catatan waktu yang dicapai suatu obyek sampai terjadinya peristiwa gagal (*failure event*). Analisis survival (*survival analysis*) atau analisis kelangsungan hidup bertujuan menaksir probabilitas kelangsungan hidup, kekambuhan, kematian dan peristiwa-peristiwa lainnya sampai pada periode waktu tertentu. Waktu survival dapat didefinisikan sebagai waktu awal observasi hingga individu mengalami kejadian, dalam tahun, bulan atau hari.

Collett (2003) menyebutkan bahwa terdapat 2 fungsi pada analisis survival, yaitu fungsi survival dan fungsi hazard. Waktu survival dilambangkan T dan dinyatakan sebagai peubah respon yang merupakan peubah acak bukan negatif. Fungsi distribusi T adalah :

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(t) dt, \quad (2.1)$$

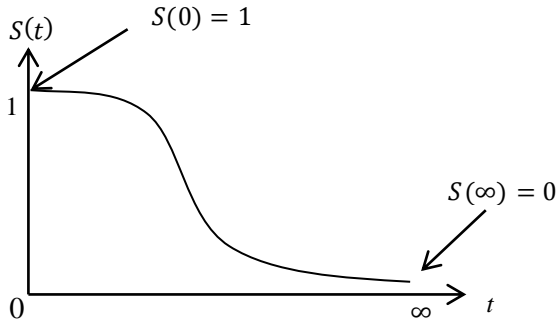
Persamaan (2.1) adalah fungsi peluang kumulatif dimana waktu survival T kurang dari waktu t . Fungsi survival $S(t)$ didefinisikan sebagai peluang bahwa waktu survival lebih dari atau sama dengan t ,

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) \quad (2.2)$$

Fungsi survival dapat digunakan untuk mewakili peluang bahwa suatu individu bertahan dari waktu awal sampai waktu t . Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan bahwa fungsi survival merupakan dasar untuk melakukan analisis survival. Ditinjau dari kurva, fungsi survival memiliki beberapa karakteristik, yaitu:

1. Tidak meningkat, fungsi survival cenderung menurun ketika waktu pengamatan (t) meningkat.
2. Pada $t = 0$, $S(t) = S(0) = 1$; artinya pada awal penelitian, karena belum ada individu yang mengalami kejadian gagal maka peluang survival saat itu adalah 1.

3. Pada $t = \infty$, $S(t) = S(\infty) = 0$; secara teori, jika periode penelitian bertambah tanpa batas, pada akhirnya tidak akan ada individu yang diamati yang bertahan hidup. sehingga kurva survival akan mendekati nol.



Gambar 2.1. Kurva Fungsi Survival pada $t = \infty$

Menurut Lee dan Wang (2003) Fungsi Hazard didefinisikan sebagai peluang kegagalan selama interval, dengan asumsi bahwa individu telah bertahan dari awal interval atau limit dari peluang kegagalan pada interval t sampai $t + \Delta t$ jika Δt mendekati nol :

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.3)$$

Fungsi hazard dapat didefinisikan dengan fungsi distribusi kumulatif $F(t)$ dan fungsi kepekatan peluang $f(t)$:

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} \quad (2.4)$$

Fungsi Risiko kumulatif didefinisikan sebagai :

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx \quad (2.5)$$

2.2 Data Tersensor

Collet (2003) menyebutkan bahwa data dikatakan tersensor apabila nilai peubah acak yang diteliti tidak dapat diamati secara lengkap. Tujuan penyensoran adalah memperpendek waktu

percobaan karena dalam mengukur waktu kegagalan atau kematian individu, kadang-kadang diperlukan waktu yang lama dan biaya yang tidak sedikit. Oleh karena itu, penyensoran biasanya dilakukan pada data tahan hidup. Observasi tidak tersensor adalah waktu tahan hidup yang dicatat dari individu yang mati selama waktu percobaan, yaitu waktu dari awal percobaan hingga mengalami kematian. Untuk observasi tersensor merupakan waktu tahan hidup suatu individu yang tidak diketahui secara pasti, dengan kata lain dicatat sedikitnya selama waktu percobaan (Lee dan Wang, 2003).

Data tersensor dibedakan menjadi tiga tipe penyensoran, yaitu:

1. Sensor Tipe I

Sensor tipe I adalah tipe penyensoran dimana percobaan akan dihentikan setelah mencapai waktu T yang telah ditentukan untuk mengakhiri semua n individu yang masuk pada waktu yang sama. Berakhirnya waktu uji T menjelaskan waktu tersensor. Dengan kata lain, jika tidak terdapat individu yang hilang secara tiba-tiba maka waktu daya tahan hidup observasi tersensor sama dengan lama waktu pengamatan

2. Sensor Tipe II

Sensor tipe II adalah tipe penyensoran dimana sampel ke- r merupakan observasi terkecil dalam sampel random berukuran $(n \leq r \leq n)$. Dari total sampel berukuran n , dengan n berlanjut sampai mati atau gagal maka percobaan akan dihentikan sampai r dari n unit mengalami kematian. Semua individu masuk pada waktu yang sama

3. Sensor Tipe III

Pada sensor tipe III, individu masuk ke dalam percobaan pada waktu yang berlainan selama periode waktu tertentu. Beberapa individu mungkin gagal atau mati sebelum pengamatan berakhir sehingga waktu tahan hidupnya dapat diketahui secara pasti. Kemungkinan kedua adalah individu keluar sebelum pengamatan berakhir, atau kemungkinan ketiga adalah individu tetap hidup sampai batas waktu terakhir pengamatan.

Penyensoran data tahan hidup dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain:

- a. Data hilang, data tidak dapat diperoleh karena individu pengamatan hilang sebelum batas waktu pengamatan berakhir.

- b. Data keluar. data tidak dapat diperoleh karena individu keluar dari pengamatan meskipun waktu pengamatan belum berakhir
- c. Waktu pengamatan berakhir, kegagalan mungkin saja terjadi sebelum batas waktu pengamatan berakhir.

2.3 *Competing Risk* pada Analisis Survival

Analisis survival dengan *Competing Risk* merupakan analisis yang umumnya dilakukan dalam bidang kedokteran. Kudus *et al.* (2011) menjelaskan bahwa *Competing Risk* merupakan berhenti bertahannya suatu individu yang diteliti, dan disebabkan oleh beberapa penyebab, akan tetapi hanya satu penyebab saja yang menjadi penyebab kegagalan obyek tersebut. Dalam pelaksanaan penelitiannya, dilakukan pencatatan waktu ketahanan hidup beserta penyebab kegagalan bertahan dari setiap individu.

Menurut Lee dan Wang (2003) analisis survival menjelaskan satu penyebab kegagan pada individu, tetapi di situasi lain, kegagalan pada suatu individu mungkin dapat disebabkan karena penyebab yang berbeda. Masalah analisis data dengan beberapa penyebab kegagalan dikenal dengan *Competing Risk*. Kleinbaum dan Klein (2005) juga menjelaskan bahwa *Competing Risk* terjadi dimana ada minimal 2 kemungkinan bahwa individu mengalami kegagalan, tetapi hanya satu penyebab saja yang sebenarnya terjadi, contohnya:

1. Seseorang dapat meninggal dari kanker paru – paru atau dari stroke, tetapi tidak dari keduanya (meskipun ia menderita kanker paru – paru dan atherosclerosis sebelum ia mati);
2. Pasien dengan kanker stadium lanjut bisa mati setelah operasi setelah mereka tinggal di rumah sakit, atau mereka mungkin dapat mati karena infeksi di rumah sakit;
3. Tentara dalam perang mungkin meninggal selama pertempuran atau mungkin mati karena kecelakaan.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), tujuan dari *Competing Risk* adalah untuk menilai hubungan peubah bebas yang relevan dengan tingkat kegagalan atau peluang kelangsungan hidup sesuai dari peristiwa yang memungkinkan untuk gagal. Model yang digunakan adalah model regresi cox Proportional Hazard. Dalam analisis *Competing Risk*, Pendekatan yang digunakan adalah

menggunakan model cox PH secara terpisah untuk mengestimasi rasio hazard untuk setiap jenis kegagalan dengan jenis kegagalan yang lain dianggap sebagai sensor.

2.4 Model Regresi Cox

Collet (2003) menyebutkan bahwa regresi *Cox* juga dikenal sebagai model risiko proporsional karena dilandasi asumsi proporsional pada fungsi risiko. Secara umum, model regresi *Cox* dihadapkan pada situasi di mana kemungkinan kematian individu pada suatu waktu dipengaruhi oleh satu atau lebih peubah bebas.

Model dari regresi *Cox* adalah:

$$h(t, X) = h_0(t) \varphi(x_i) \quad (2.6)$$

di mana

i : 1, 2, ..., n ; n : banyak individu yang diamati

$h_0(t)$: fungsi hazard pada $x_i = 0$ (fungsi garis dasar risiko)

$\varphi(x_i)$: fungsi dari vektor peubah bebas pada individu ke- i

$\varphi(x_i)$ dapat diartikan sebagai fungsi risiko pada waktu t untuk individu dengan peubah bebas x_i terhadap fungsi hazard pada waktu t untuk individu dengan peubah bebas $x = 0$. Perumusan bentuk log linier dari $\varphi(x_i)$ dapat ditulis sebagai $\exp(\eta_{ij})$, η_i adalah kombinasi linier dari P parameter dan peubah bebas

$$\eta_i = \sum_{p=1}^P \beta_p x_{ip} \quad (2.7)$$

di mana β adalah parameter model regresi Cox dan $p = 1, 2, \dots, P$; P adalah banyak peubah bebas. x_{ip} adalah individu ke- i peubah bebas ke- p . Dari persamaan (2.7), model Cox Proportional Hazard dapat ditulis sebagai berikut :

$$h_i(t, X) = h_0(t) \exp\left(\sum_{p=1}^P \beta_p x_{ip}\right) \quad (2.8)$$

di mana $h_0(t)$ merupakan fungsi hazard pada $x = 0$ atau fungsi garis dasar risiko. Persamaan (2.8) digunakan apabila hanya terdapat 1 jenis kegagalan. Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan bahwa

jika terdapat lebih dari 2 jenis kegagalan, maka digunakan *cause-specific hazard function*.

$$\begin{aligned}
 h_c(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T_c < t + \Delta t | T_c \geq t)}{\Delta t} \\
 h_c(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F_c(t)}{\Delta t \times S_c(t)} \\
 h_c(t) &= \frac{1}{S_c(t)} \left(\frac{dF_c(t)}{dt} \right) \\
 h_c(t) &= \frac{f_c(t)}{S_c(t)} \tag{2.9}
 \end{aligned}$$

di mana T_c adalah waktu kegagalan dari kejadian ke- c dan $c = 1, 2, \dots, C$. $F_c(t)$ adalah fungsi peluang kumulatif dari peubah acak T dari kejadian ke- c . Dan $S_c(t)$ adalah fungsi survival dari kejadian ke- c .

Menurut Kleinbaum dan Klein (2005), model spesifik *Cox Proportional Hazard* dengan c kejadian adalah

$$\begin{aligned}
 h_c(t, \mathbf{X}) &= h_{0c}(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_{ic} x_i) \\
 h_c(t, \mathbf{X}) &= h_{0c}(t) \exp(\beta_{1c} x_1 + \beta_{2c} x_2 + \dots + \beta_{ic} x_i) \tag{2.10}
 \end{aligned}$$

β_{ic} merupakan koefisien regresi pada peubah bebas ke- p kejadian ke- c . β_{ic} mengindikasikan bahwa efek dari peubah bebas ke- p mungkin berbeda untuk setiap kejadian ke- c .

2.5 Pendugaan Koefisien β

Koefisien β pada model regresi Cox untuk *Competing Risk* dapat diduga dengan menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood*. Misalkan terdapat n individu, $i = 1, \dots, n$ dan masing-masing memiliki p -vektor peubah $X_i = [X_{i1} \dots X_{ip}]$. Dari n individu tersebut, misalkan k individu mengalami kejadian sehingga terdapat $n - k$ individu yang tersensor.

Berdasarkan Cox, *likelihood* di waktu t_i dinyatakan

$$L_i = \frac{\exp \beta' X_i}{\sum \exp \beta' X_q} \tag{2.11}$$

Rasio tersebut menyatakan bahwa *hazard* untuk individu pada saat t_i relatif terhadap *cumulative hazard* untuk semua individu yang beresiko pada saat kejadian terjadi untuk individu ke- i . Sehingga *partial likelihood* untuk semua individu adalah

$$\begin{aligned} L(\beta) &= L_1 L_2 \dots L_k \\ L(\beta) &= \prod_{f=1}^F \frac{\exp(\beta' x_f)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)} \end{aligned} \quad (2.12)$$

dimana R_f adalah himpunan risiko (*risk set*) pada waktu t_f atau himpunan individu yang bertahan hidup sampai waktu penelitian t_f . Untuk memperoleh $\hat{\beta}$, persamaan (2.13) diubah menjadi bentuk log natural.

$$\begin{aligned} \ln L(\beta) &= \sum_{f=1}^F \left[\ln(\exp(\beta' x_f)) - \ln(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)) \right] \\ \ln L(\beta) &= \sum_{f=1}^F \left[\beta' x_f - \ln(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)) \right] \end{aligned} \quad (2.13)$$

Turunan pertama dari persamaan (2.14) akan diperoleh $\hat{\beta}$, sedangkan turunan kedua merupakan dasar bagi peduga ragam $\hat{\beta}$.

Collet (2003) menjelaskan bahwa parameter penduga β dapat diduga dengan cara iterasi *Newton-Raphson* untuk memaksimumkan fungsi *Likelihood*. Iterasi *Newton-Raphson* untuk menduga parameter β :

$$\hat{\beta}_{s+1} = \hat{\beta}_s + I(\hat{\beta}_s)^{-1} \times u(\hat{\beta}_s); \quad s = 0, 1, 2, \dots \quad (2.14)$$

dengan $u(\hat{\beta}_s)$ adalah fungsi turunan persamaan (2.15) terhadap β yang disamakan dengan nol.

$$u(\hat{\beta}_s) = \frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta} = \sum_{f=1}^F \left\{ x_f - \frac{\sum_{l \in R_f} x_l \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)} \right\} \quad (2.15)$$

dan

$I(\hat{\beta}_s)^{-1}$ adalah kebalikan atau inverse dari fungsi β .

$I(\hat{\beta}_s)^{-1} =$

$$\left[\sum_{f=1}^F \left\{ \frac{(\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l))(\sum_{l \in R_f} x_l^2 \exp(\beta' x_l)) - (\sum_{l \in R_f} x_l \exp(\beta' x_l))^2}{\sum_{l \in R_f} \exp(\beta' x_l)^2} \right\} \right]^{-1} \quad (2.16)$$

Sementara indeks s menunjukkan jumlah iterasi. Iterasi *Newton-Raphson* dimulai dengan pemberian nilai $\hat{\beta}_0 = 0$. Iterasi terus dilakukan hingga diperoleh selisih dari $\hat{\beta}_{c+1}$ dan $\hat{\beta}_c$ kurang dari 1×10^{-6}

2.6 Pengujian Parameter

Pengujian parameter bertujuan untuk mengetahui pengaruh beda nyata parameter terhadap model. Menurut Hosmer dan Lemeshow (1999), jenis statistik uji yang digunakan pada pengujian parameter model regresi Cox adalah statistik uji Wald, dengan hipotesis:

$H_0 : \beta_i = 0$ (peubah bebas ke- i tidak berpengaruh terhadap peubah respon)

$H_1 : \beta_i \neq 0$ (peubah bebas ke- i berpengaruh terhadap peubah respon)

Sebaran penarikan contoh bagi $\hat{\beta}_p$ adalah

$$\hat{\beta}_p \sim N(\beta_p, I(\hat{\beta})^{-1}) \quad (2.17)$$

Statistik uji yang digunakan dalam regresi Cox adalah uji Wald berupa rasio antara penduga parameter β_i , yakni $\hat{\beta}_i$ dengan salah baku $\hat{\beta}_i$. $SE(\hat{\beta}_i)$ adalah positif dari akar kuadrat persamaan (2.18). Statistik uji Wald adalah

$$\frac{\hat{\beta}_i}{SE(\hat{\beta}_i)} \sim N(0,1) \quad (2.18)$$

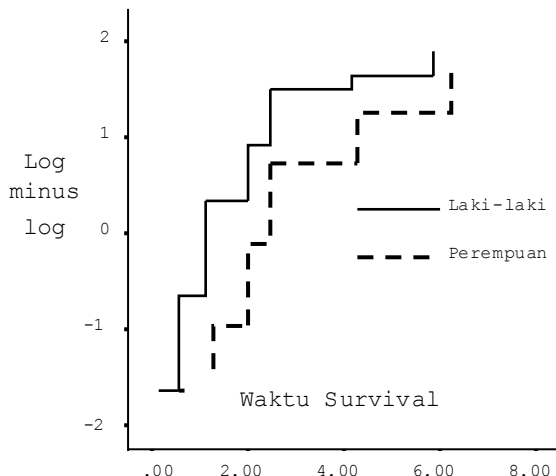
Hipotesis nol ditolak jika $|W| > Z_{\alpha/2}$.

2.7 Asumsi *Proportional Hazard*

Risiko proporsional merupakan asumsi penting yang mendasari regresi Cox. Kleinbaum dan Klein (2005), asumsi proporsional hazard pada model regresi Cox dapat diketahui melalui plot $\text{Log} [-\text{Log } S(t, X)]$ terhadap waktu survival (t) untuk setiap kategori yang ada dalam peubah bebas. Asumsi proporsional hazard

dapat dikatakan telah terpenuhi jika rasio antara fungsi risiko suatu kategori dengan kategori lain dari penyebab kegagalan bernilai konstan setiap satuan waktu

Jika grafik $\text{Log} [-\text{Log } S(t, X)]$ terhadap waktu survival untuk beberapa kategori pada satu peubah bebas terlihat sejajar (tidak saling berpotongan) maka asumsi risiko proporsional terpenuhi (Kleinbaum dan Klein, 2005).



Gambar 2.2. Grafik Log Minus Log Fungsi Risiko yang Memenuhi Asumsi Risiko Proporsional (Kleinbaum dan Klein, 2005)

Pada gambar 2.2. terlihat bahwa grafik log minus log fungsi risiko untuk kategori jenis kelamin laki – laki dan perempuan tidak saling berpotongan. Hal ini menunjukkan bahwa rasio fungsi hazard antara jenis kelamin laki – laki dan perempuan konstan setiap waktu.. Pengujian asumsi risiko proporsional secara numerik dilakukan dengan statistik uji Global berdasarkan sisaan Schoenfeld model regresi Cox (Grambsch dan Therneau, 1994). Hipotesis yang melandasi pengujian ini adalah

H_0 : Asumsi risiko proportional terpenuhi

H_1 : Asumsi risiko proportional tidak terpenuhi

Hipotesis nol ditolak jika $P(\chi^2_{(1)} > G) < \alpha$

2.8 Hazard Ratio

Menurut Hosmer dan Lemeshow (1999) Rasio risiko atau *Hazard Ratio* (HR) adalah rasio dari fungsi risiko satu individu dengan fungsi risiko dari individu lain. Persamaan hazard ratio dapat dituliskan sebagai berikut:

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_{01}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 1]}{h_{01}(t) \exp[\beta_1 x_1 = 0]} = \exp[\beta_1] \quad (2.19)$$

Kleinbaum dan Klein (2005) menjelaskan apabila pada analisis survival terdapat 3 penyebab kegagalan, yaitu Cancer, CVD, dan *other*, dan hanya ada satu tipe kegagalan yang menjadi minat penelitian. Maka estimasi rasio risiko yang digunakan hanya satu (memperlakukan jenis kegagalan lainnya sebagai *censored*)

2.9 Cumulative Incidence Estimate

Cumulative Incidence Function, yang dikenal sebagai peluang kegagalan spesifik, dapat diinterpretasikan sebagai peluang kumulatif dari tipe kegagalan yang terjadi ke – k atau sebelum waktu t (Bryant and dignam, 2004). Sherif (2007) menjelaskan bahwa *Cumulative Incidence function* membantu menentukan pola kegagalan dan menilai sejauh mana masing – masing peubah bebas memberikan kontribusi pada jenis kegagalan. Pada *Competing Risk*, untuk suatu nilai kovariat tertentu digunakan rumus sebagai berikut :

$$F(t) = 1 - \exp(-H(t)) \quad (2.20)$$

Dimana $H(t)$ merupakan hazard kumulatif subdistribusi dan dapat dihitung estimasinya sebagai berikut :

$$\hat{H}(t, x_0, \hat{\beta}) = \sum_{t_i \leq t} \left\{ \frac{\exp(x_0 \hat{\beta})}{\sum_{j \in R_i} w_{ij} \exp(x_j \hat{\beta})} \right\} \quad (2.21)$$

2.10 Tinjauan Non Statistika

2.10.1 Definisi dan Patologi Leukimia

Leukemia adalah kanker darah yang berkembang dari kelebihan produksi sel darah putih yang belum matang. Karena jumlah sel darah putih yang sangat banyak dalam aliran darah dan sumsum tulang, maka sel-sel darah lainnya terganggu proses pembuatannya. Akibatnya, sel-sel darah putih dan sel darah lainnya tidak mampu berfungsi sebagaimana seharusnya. Orang-orang dengan leukemia anemia dan rentan terhadap memar, perdarahan,

dan infeksi. Leukemia diklasifikasikan menjadi leukimia akut dan leukimia kronis. Leukemia diklasifikasikan lebih lanjut sesuai dengan jenis sel darah putih yang terlibat.

2.10.2 Tipe Leukimia

Secara garis besar, kanker darah dibedakan menjadi 2 tipe sebagai berikut:

a. Leukemia akut

Leukemia jenis ini ditandai dengan suatu perjalanan penyakit yang sangat cepat, mematikan, dan memburuk. Apabila tidak diobati dengan segera, maka penderitanya dapat meninggal dalam hitungan minggu atau bulan. Leukemia akut dibagi lagi menjadi 2 macam, yaitu ALL (*Acute Lymphoblastic Leukaemia*) dan AML (*Acute Myeloid Leukaemia*). Leukemia Limfoblastik Akut (ALL) merupakan suatu bentuk leukemia yang cukup parah dan proses perkembangannya cepat. ALL melibatkan jenis sel darah putih limfosit dan banyak terjadi pada anak-anak. Sedangkan AML yaitu *leukemia myeloid akut*, merupakan suatu bentuk leukemia yang melibatkan sel darah myelosit. AML ini diderita oleh anak-anak dan orang dewasa.

b. Leukemia kronis

Leukemia kronis merupakan kanker darah yang memiliki perjalanan penyakit yang tidak begitu cepat sehingga memiliki harapan hidup yang lebih lama. Leukemia kronis dibagi lagi menjadi 2 macam, yaitu CLL (*Chronic Lymphoblastic Leukaemia*) dan CML (*Chronic Myeloid Leukaemia*). Leukemia Limfoblastik Kronis (CLL) merupakan suatu bentuk leukemia namun proses perkembangannya agak lambat dan hanya melibatkan sel darah putih limfosit saja. Kanker jenis ini umumnya banyak menyerang pada usia di atas 55 tahun. Sedangkan CML yaitu leukemia myeloid kronis, merupakan suatu bentuk leukemia yang lambat dalam perkembangannya dan hanya melibatkan sel darah putih myelosit. CML tidak menunjukkan gejala dan umumnya banyak diderita oleh orang dewasa.

2.10.3 Penyebab dan Gejala Leukimia

a. Penyebab

Tidak ada yang tahu persis apa yang menyebabkan leukemia, tetapi kelainan kromosom, paparan polusi, paparan radiasi, dan merokok dapat menjadi faktor risiko. Pengobatan biasanya meliputi kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang.

b. Gejala

Leukemia tidak memberikan gejala yang khas pada tahap awal. Ketika timbul, salah satu dari gejala berikut dapat muncul: Anemia dan gejala yang terkait, seperti kelelahan, pucat di bibir, pucat di konjungtiva mata.

- Kecenderungan untuk memar atau mudah berdarah, termasuk perdarahan dari gusi atau hidung, atau darah dalam tinja atau urin.
- Kerentanan terhadap infeksi seperti sakit tenggorokan atau pneumonia bronkial, yang bisa disertai dengan sakit kepala, demam ringan, sariawan, atau ruam kulit.
- Pembengkakan kelenjar getah bening, biasanya di tenggorokan, ketiak, atau selangkangan.
- Kehilangan nafsu makan dan berat badan.
- Ketidaknyamanan di bawah tulang rusuk kiri bawah (yang disebabkan oleh limpa bengkak).
- Jumlah sel darah putih yang sangat tinggi dapat mengakibatkan masalah penglihatan karena perdarahan retina, telinga berdenging (tinnitus), perubahan status mental, ereksi berkepanjangan (priapismus), stroke, ataupun kejang karena perdarahan di otak.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Data

Penelitian ini menggunakan data Pasien Leukimia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Data diperoleh dari *package mstate* pada *software R*. Data disajikan pada Lampiran 1.

Peubah yang digunakan adalah :

1. Peubah respon : Waktu survival (dalam bulan), merupakan durasi waktu pasien pada saat melakukan transplantasi sampai meninggal atau tersensor.
2. Peubah bebas :
 - a. Jenis Penyakit, dibagi menjadi 3 jenis, yaitu ALL (*Acute Lymphoblastic Leukaemia*), AML (*Acute Myeloid Leukaemia*), dan CML (*Chronic Myeloid Leukaemia*).
 - b. Kesesuaian Jenis Kelamin, merupakan kesesuaian jenis kelamin antara pasien dengan pendonor.
 - c. TCD (*T-Cell Depletion*), merupakan penipisan sel T pada pasien yang melakukan transplantasi.
 - d. Tahun, merupakan tahun saat pasien melakukan transplantasi.
 - e. Umur, merupakan usia pasien saat melakukan transplantasi dalam tahun

Tabel 3.1. Kategori peubah respon dan bebas pasien Leukimia

Peubah Bebas	Value	Kategori
Status	0	Tersensor
	1	Kambuh
	2	GvHD
	3	Jamur
	4	Lainnya
Jenis Penyakit	0	AML
	1	ALL
	2	CML
Kesesuaian Jenis Kelamin	0	Sesuai
	1	Tidak Sesuai
TCD	0	non TCD
	1	TCD

Tahun	0	1985 – 1989
	1	1990 – 1994
	2	1995 – 1998
Umur	0	≤ 40 th
	1	> 40 th

Karena peubah jenis penyakit dan tahun memiliki tiga kategori maka dibentuk dua peubah dummy.

Tabel 3.2. Dummy peubah jenis penyakit dan tahun

Peubah <i>dummy</i>	Kategori	Kode
Penyakit 1	AML	1
	ALL	0
	CML	0
Penyakit 2	AML	0
	ALL	1
	CML	0
Tahun 1	1985 – 1989	1
	1990 – 1994	0
	1995 – 1998	0
Tahun 2	1985 – 1989	0
	1990 – 1994	1
	1995 – 1998	0

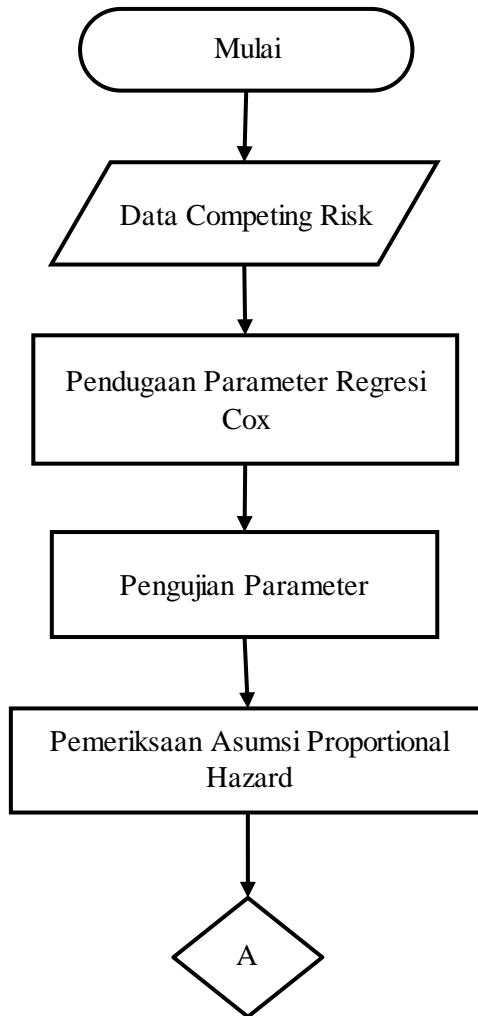
3.2 Metode

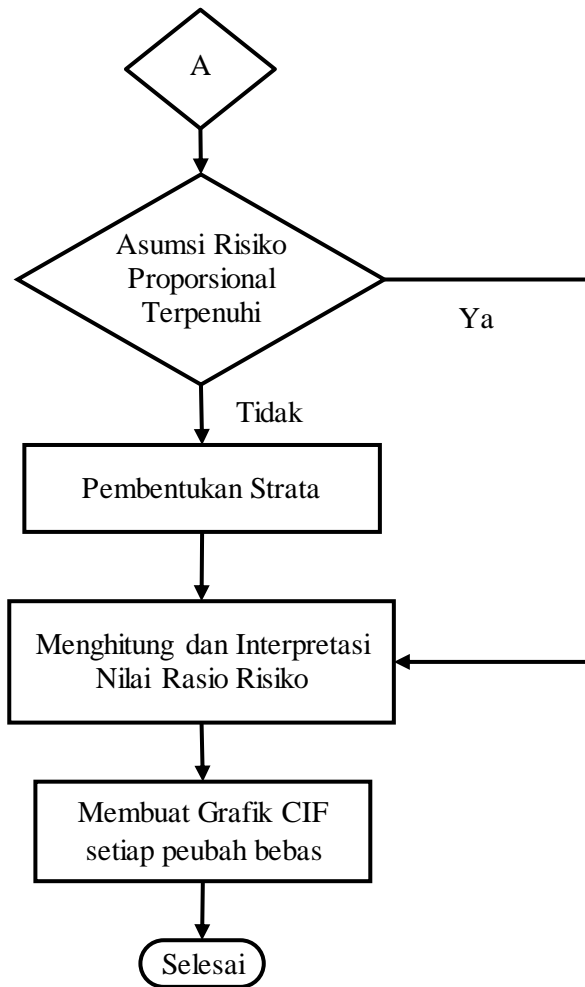
Langkah – langkah analisis pada penelitian ini adalah:

1. Menyajikan data Competing risk.
2. Membuat pengkodean data berdasarkan kategori variabel.
3. Membentuk model regresi cox resiko proportional hazard berdasarkan persamaan (2.10).
4. Pendugaan koefisien β regresi Cox menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood* seperti persamaan (2.12) dengan metode iterasi *Newton-Raphson* sesuai dengan persamaan (2.16). sedangkan untuk pemilihan peubah bebas yang masuk dalam model cox digunakan prosedur eliminasi langkah mundur dengan $\alpha = 10\%$.
5. Melakukan pengujian parameter untuk mengetahui pengaruh parameter terhadap model dengan menggunakan statistic uji wald seperti persamaan (2.19).

6. Pemeriksaan asumsi *proportional hazard*. Pemeriksaan hanya dilakukan pada peubah bebas yang bersifat kategori. Pemeriksaan dilakukan dengan cara numerik, yaitu dengan statistik uji Global berdasarkan sisaan Schoenfeld.
7. Interpretasi model regresi Cox risiko proportional berdasarkan rasio risiko setiap peubah dan setiap resiko berdasarkan persamaan (2.18).
8. Membuat grafik CIF untuk setiap resiko

3.3 Diagram Alir





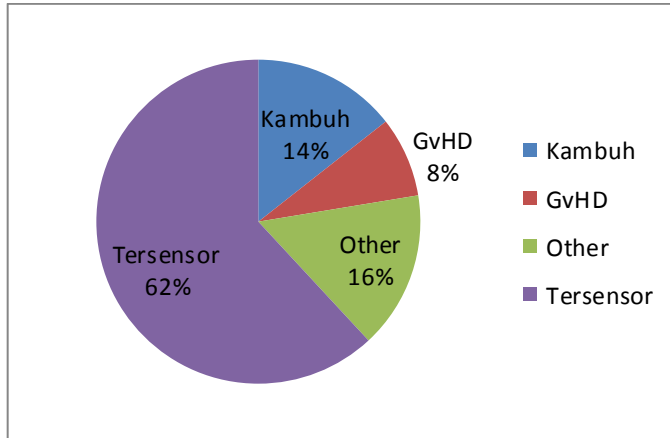
Gambar 3.1. Diagram Alir Analisis Regresi Cox *Competing Risk*

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data *Competing Risk*

Data dengan kasus *Competing Risk* disajikan pada lampiran 1. Data berupa 1000 pasien leukemia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang yang dirawat di *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

Dari 1000 pasien leukemia yang melakukan transplantasi, tercatat 144 pasien yang meninggal karena kambuh. 80 pasien meninggal karena mengalami kondisi GvHD, 26 pasien meninggal karena terinfeksi Jamur, dan 157 pasien meninggal karena penyebab yang lain.



Gambar 4.1. Grafik Pasien Leukimia yang meninggal karena kambuh, GvHD, Other, dan Tersensor.

GvHD (*Graft-versus-Host Disease*) adalah kondisi yang terjadi ketika sel - sel kekebalan tubuh dari organ transplantasi bereaksi terhadap jaringan pasien yang menerima transplantasi. Infeksi bakteri, virus, dan jamur dapat menyebabkan sakit dan kerusakan jaringan setempat. Sebagai tambahan, salah satu komplikasi infeksi, yaitu *sepsis* merupakan penyebab kematian terbesar pada penderita leukemia akut.

4.2 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Kambuh

4.2.1 Pendugaan Parameter

Pendugaan parameter dengan memaksimumkan fungsi likelihood parsial yang kemudian dilanjutkan dengan melakukan iterasi Newton Raphson menghasilkan nilai $\hat{\beta}_j$, salah baku $\hat{\beta}_j$ Pendugaan parameter β pada pasien yang meninggal karena kambuh tersaji pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Penduga parameter β untuk status = 1 (Kambuh)

Peubah Bebas	Coef β	Z	P - value
Penyakit 1	0.745	3.76	0.000
Penyakit 2	0.722	2.98	0.003
Kesesuaian Gender	-0.301	-1.40	0.162
TCD	0.322	1.74	0.082
Tahun 1	0.156	0.62	0.537
Tahun 2	0.256	1.13	0.257
Umur	0.279	1.64	0.102

Model dengan 7 peubah yaitu Penyakit 1, Penyakit , Kesesuaian Gender, TCD, Tahun 1, Tahun 2, Umur sebagai berikut :

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(0.745 \text{ Penyakit1} + 0.722 \text{ Penyakit2} \\ - 0.301 \text{ Kesesuaian Gender} + 0.322 \text{ TCD} \\ + 0.156 \text{ Tahun1} + 0.256 \text{ Tahun2} + 0.279 \text{ Umur})$$

4.2.2 Pengujian Parameter dan Pemilihan Model Terbaik

Untuk menunjukkan pengaruh masing-masing peubah digunakan uji Wald, dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0: \beta_p = 0$$

$$H_1: \beta_p \neq 0$$

Apabila nilai-p kurang dari taraf nyata, maka parameter dinyatakan signifikan. Model terbaik dipilih dengan cara eliminasi langkah mundur. Yaitu dengan mengeluarkan satu persatu peubah bebas yang tidak signifikan hingga didapatkan model yang semua peubahnya signifikan. Tabel 4.2 merupakan hasil pemilihan model terbaik dengan menggunakan eliminasi langkah mundur.

Tabel 4.2 Pemilihan model terbaik untuk status = 1 (Kambuh)

Peubah Bebas	Coef β	$P - value$
Penyakit 1	0.786	0.000
Penyakit 2	0.738	0.002
TCD	0.325	0.062

Dari hasil analisis pada tabel 4.2 diatas, dapat diperoleh kesimpulan bahwa model Regresi Cox untuk Status = 1 (Kambuh)

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(0.786 \text{ Penyakit1} + 0.738 \text{ Penyakit2} + 0.325 \text{ TCD})$$

4.2.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Ketahanan pasien leukemia terhadap Resiko kematian karena mengalami kambuh dipengaruhi oleh Jenis penyakit yang diderita dan TCD. Pemeriksaan asumsi dilakukan secara numeric menghasilkan nilai statistik uji Global untuk setiap peubah yang disajikan pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Statistik Uji Global untuk setiap peubah

Peubah Bebas	$P - value$
Penyakit 1	0.000
Penyakit 2	0.000
TCD	0.403

Hasil pengujian asumsi risiko proportional menggunakan statistik uji G pada tabel 4.3, memperlihatkan bahwa nilai-p untuk penyakit 1 dan penyakit 2 kurang dari α . Hal ini menunjukkan bahwa peubah jenis penyakit tidak memenuhi asumsi risiko proportional. Sedangkan untuk peubah TCD memenuhi asumsi risiko proportional.

4.2.4 Interpretasi Rasio Risiko

Setelah model terbaik yang memenuhi asumsi risiko proportional diperoleh, dilakukan interpretasi terhadap rasio risiko.

a. Penderita penyakit AML vs penderita penyakit CML

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.786 \text{ Penyakit1} = 1]}{h_0(t) \exp[0.786 \text{ Penyakit1} = 0]} = \exp[0.786] = 2.19$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena kekambuhan yang memiliki

penyakit jenis AML adalah 2.19 kali lebih besar dari pasien yang memiliki penyakit jenis CML

b. Penderita penyakit ALL vs penderita penyakit CML

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.738 \text{ Penyakit2} = 1]}{h_0(t) \exp[0.738 \text{ Penyakit2} = 0]} = \exp[0.738] = 2.09$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena kekambuhan yang memiliki penyakit jenis ALL adalah 2.09 kali lebih besar dari pasien yang memiliki penyakit jenis CML

c. Pasien yang mengalami penipisan sel T vs Pasien yang tidak mengalami penipisan Sel T

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.325 \text{ TCD} = 1]}{h_0(t) \exp[0.325 \text{ TCD} = 0]} = \exp[0.325] = 1.38$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena kekambuhan yang mengalami Penipisan Sel T didalam tubuhnya adalah 1.38 kali lebih besar dari pasien yang tidak mengalami penipisan sel T di dalam tubuhnya.

4.3 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena GvHD

4.3.1 Pendugaan Parameter

Pendugaan parameter dengan memaksimumkan fungsi likelihood parsial yang kemudian dilanjutkan dengan melakukan iterasi Newton Raphson menghasilkan nilai $\hat{\beta}_j$, salah baku $\hat{\beta}_j$ Pendugaan parameter β pada pasien yang meninggal karena GvHD tersaji pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 Penduga parameter β untuk status = 2 (GvHD)

Peubah Bebas	Coef β	Z	P - value
Penyakit 1	-0.319	-1.21	0.228
Penyakit 2	-0.315	-0.92	0.355
Kesesuaian Gender	0.733	3.18	0.001
TCD	0.033	3.18	0.901
Tahun 1	1.67	3.68	0.000
Tahun 2	1.24	2.81	0.005
Umur	-1.15	2.81	0.499

Model dengan 7 peubah yaitu Penyakit 1, Penyakit, Kesesuaian Gender, TCD, Tahun 1, Tahun 2, Umur sebagai berikut :

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(-0.319 \text{ Penyakit1} - 0.315 \text{ Penyakit2} + 0.733 \text{ Kesesuaian Gender} + 0.033 \text{ TCD} + 1.67 \text{ Tahun1} + 1.24 \text{ Tahun2} - 1.15 \text{ Umur})$$

4.3.2 Pengujian Parameter dan Pemilihan Model Terbaik

Untuk menunjukkan pengaruh masing-masing peubah digunakan uji Wald, dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0: \beta_p = 0$$

$$H_1: \beta_p \neq 0$$

Apabila nilai-p kurang dari taraf nyata, maka parameter dinyatakan signifikan. Model terbaik dipilih dengan cara eliminasi langkah mundur. Yaitu dengan mengeluarkan satu persatu peubah bebas yang tidak signifikan hingga didapatkan model yang semua peubahnya signifikan. Tabel 4.5 merupakan hasil pemilihan model terbaik dengan menggunakan eliminasi langkah mundur.

Tabel 4.5 Pemilihan model terbaik untuk status = 2 (GvHD)

Peubah Bebas	Coef β	$P - value$
Kesesuaian Gender	0.724	0.002
Tahun 1	1.719	0.000
Tahun 2	1.268	0.004

Dari hasil analisis pada tabel 4.5 diatas, dapat diperoleh kesimpulan bahwa model Regresi Cox untuk Status = 2 (GvHD)

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(0.724 \text{ KesesuaianGender} + 1.719 \text{ Tahun1} + 1.268 \text{ Tahun2})$$

4.3.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Ketahanan pasien leukemia terhadap Resiko kematian karena mengalami GvHD dipengaruhi oleh Kesesuaian Gender dan Tahun pasien melakukan transplantasi. Pemeriksaan asumsi dilakukan secara numeric menghasilkan nilai statistik uji Global untuk setiap peubah yang disajikan pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 Statistik Uji Global untuk setiap peubah

Peubah Bebas	<i>P - value</i>
Kesesuaian Gender	0.635
Tahun1	0.343
Tahun2	0.577

Hasil pengujian asumsi risiko proportional menggunakan statistik uji G pada tabel 4.6, memperlihatkan bahwa nilai-p untuk peubah kesesuaian gender, Tahun 1 dan Tahun 2 lebih dari α . Hal ini menunjukkan bahwa peubah Kesesuaian Gender, Tahun 1 dan Tahun 2 memenuhi asumsi risiko proportional.

4.3.4 Interpretasi Rasio Risiko

Setelah model terbaik yang memenuhi asumsi risiko proportional diperoleh, dilakukan interpretasi terhadap rasio risiko. Untuk mengetahui selisih resiko pasien mengalami kegagalan berupa kambuh, digunakan *hazard rasio* (HR) sebagai berikut :

- a. Jenis Kelamin berbeda vs Jenis Kelamin sama

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.724 \text{ KesesuaianGender} = 1]}{h_0(t) \exp[0.724 \text{ KesesuaianGender} = 0]} = \exp[0.724] = 2.06$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena GvHD yang memiliki Jenis Kelamin berbeda dengan pendonor adalah 2.06 kali lebih besar dari pasien yang memiliki Jenis Kelamin sama dengan pendonor

- b. Tahun 1985-1989 vs tahun 1995-1998

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[1.719 \text{ Tahun1} = 1]}{h_0(t) \exp[1.719 \text{ Tahun1} = 0]} = \exp[1.719] = 5.57$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena GvHD yang melakukan transplantasi pada tahun 1985-1989 adalah 5.57 kali lebih besar dari pasien yang melakukan transplantasi pada tahun 1995-1998

- c. Tahun 1990-1994 vs Tahun 1995-1998

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[1.268 \text{ Tahun2} = 1]}{h_0(t) \exp[1.268 \text{ Tahun2} = 0]} = \exp[1.268] = 3.55$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena GvHD yang melakukan transplantasi pada tahun 1990-1994 adalah 3.55 kali lebih besar dari pasien yang melakukan transplantasi pada tahun 1995-1998

4.4 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Jamur

4.4.1 Pendugaan Parameter

Pendugaan parameter dengan memaksimumkan fungsi likelihood parsial yang kemudian dilanjutkan dengan melakukan iterasi Newton Raphson menghasilkan nilai $\hat{\beta}_j$, salah satu $\hat{\beta}_j$ Pendugaan parameter β pada pasien yang meninggal karena Jamur tersaji pada tabel 4.7.

Tabel 4.7 Penduga parameter β untuk status = 3 (Jamur)

Peubah Bebas	Coef β	Z	P - value
Penyakit 1	-0.510	-1.00	0.318
Penyakit 2	0.501	1.04	0.296
Kesesuaian Gender	-0.327	-0.66	0.512
TCD	0.071	0.16	0.875
Tahun 1	0.799	1.41	0.159
Tahun 2	0.227	0.40	0.686
Umur	0.320	0.80	0.426

Model dengan 7 peubah yaitu Penyakit 1, Penyakit 2, Kesesuaian Gender, TCD, Tahun 1, Tahun 2, Umur sebagai berikut :

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(-0.510 \text{ Penyakit1} + 0.501 \text{ Penyakit2} - 0.327 \text{ Kesesuaian Gender} + 0.071 \text{ TCD} + 0.799 \text{ Tahun1} + 0.227 \text{ Tahun2} + 0.320 \text{ Umur})$$

4.4.2 Pengujian Parameter dan Pemilihan Model Terbaik

Untuk menunjukkan pengaruh masing-masing peubah digunakan uji Wald, dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0: \beta_p = 0$$

$$H_1: \beta_p \neq 0$$

Apabila nilai-p kurang dari taraf nyata, maka parameter dinyatakan signifikan. Model terbaik dipilih dengan cara eliminasi langkah mundur. Yaitu dengan mengeluarkan satu persatu peubah bebas yang tidak signifikan hingga didapatkan model yang semua

peubahnya signifikan. Berdasarkan Tabel 4.7 dapat dilihat bahwa semua peubah memiliki nilai- $p > \alpha$. dikatakan bahwa semua peubah bebas tidak signifikan, dapat disimpulkan bahwa jenis penyakit, kesesuaian gender, tcd, tahun, dan umur tidak mempengaruhi resiko pasien meninggal karena jamur.

4.5 Hasil Analisis Pada Pasien yang meninggal karena Other

4.5.1 Pendugaan Parameter

Pendugaan parameter dengan memaksimumkan fungsi likelihood parsial yang kemudian dilanjutkan dengan melakukan iterasi Newton Raphson menghasilkan nilai $\hat{\beta}_j$, salah satu $\hat{\beta}_j$ Pendugaan parameter β pada pasien yang meninggal karena penyebab lain tersaji pada tabel 4.8.

Tabel 4.8 Penduga parameter β untuk status = 4 (Other)

Peubah Bebas	Coef β	Z	P - value
Penyakit 1	-0.405	-2.14	0.032
Penyakit 2	-0.295	-1.24	0.215
Kesesuaian Gender	0.047	0.26	0.798
TCD	0.366	1.85	0.064
Tahun 1	0.785	3.30	0.001
Tahun 2	0.065	0.27	0.788
Umur	0.180	1.10	0.270

Model dengan 7 peubah yaitu Penyakit 1, Penyakit 2, Kesesuaian Gender, TCD, Tahun 1, Tahun 2, Umur sebagai berikut :

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(-0.405 \text{ Penyakit1} - 0.295 \text{ Penyakit2} + 0.047 \text{ Kesesuaian Gender} + 0.366 \text{ TCD} + 0.785 \text{ Tahun1} + 0.065 \text{ Tahun2} + 0.180 \text{ Umur})$$

4.5.2 Pengujian Parameter dan Pemilihan Model Terbaik

Untuk menunjukkan pengaruh masing-masing peubah digunakan uji Wald, dengan hipotesis sebagai berikut

$$H_0: \beta_p = 0$$

$$H_1: \beta_p \neq 0$$

Apabila nilai-p kurang dari taraf nyata, maka parameter dinyatakan signifikan. Model terbaik dipilih dengan cara eliminasi langkah mundur. Yaitu dengan mengeluarkan satu persatu peubah

bebas yang tidak signifikan hingga didapatkan model yang semua peubahnya signifikan. Tabel 4.8 merupakan hasil pemilihan model terbaik dengan menggunakan eliminasi langkah mundur.

Tabel 4.8 Pemilihan model terbaik untuk status = 4 (Other)

Peubah Bebas	Coef β	<i>P – value</i>
Penyakit 1	-0.315	0.078
TCD	0.415	0.029
Tahun 1	0.699	0.000

Dari hasil analisis pada tabel 4.8 diatas, dapat diperoleh kesimpulan bahwa model Regresi Cox untuk Status = 4 (Other)

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(-0.315 \text{ KesesuaianGender} + 0.415 \text{ TCD} + 0.699 \text{ Tahun2})$$

4.5.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Ketahanan pasien leukemia terhadap Resiko kematian karena mengalami GvHD dipengaruhi oleh Kesesuaian Gender dan Tahun pasien melakukan transplantasi. Pemeriksaan asumsi dilakukan secara numeric menghasilkan nilai statistik uji Global untuk setiap peubah yang disajikan pada tabel 4.9.

Tabel 4.9 Statistik Uji Global untuk setiap peubah

Peubah Bebas	<i>P - value</i>
Penyakit 1	0.068
TCD	0.057
Tahun 1	0.0735

Hasil pengujian asumsi risiko proportional menggunakan statistik uji G pada tabel 4.9, memperlihatkan bahwa nilai-p untuk peubah Penyakit 1, TCD dan Tahun 1 lebih dari α . Hal ini menunjukkan bahwa peubah Penyakit 1, TCD dan Tahun 1 memenuhi asumsi risiko proportional.

4.5.4 Interpretasi Rasio Risiko

Setelah model terbaik yang memenuhi asumsi risiko proportional diperoleh, dilakukan interpretasi terhadap rasio risiko. Untuk mengetahui selisih resiko pasien mengalami kegagalan berupa kambuh, digunakan *hazard rasio* (HR) sebagai berikut :

- a. Penyakit Jenis AML vs Penyakit Jenis CML

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[-0.315 \text{ Penyakit1} = 1]}{h_0(t) \exp[-0.315 \text{ Penyakit1} = 0]} = \exp[-0.315] = 0.729$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena penyebab lainnya yang memiliki penyakit jenis AML adalah 0.729 kali lebih besar dari pasien yang memiliki Jenis penyakit CML

- b. Pasien yang mengalami penipisan sel T vs Pasien yang tidak mengalami penipisan Sel T

$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.415 \text{ TCD} = 1]}{h_0(t) \exp[0.415 \text{ TCD} = 0]} = \exp[0.415] = 1.51$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena kekambuhan yang mengalami Penipisan Sel T didalam tubuhnya adalah 1.51 kali lebih besar dari pasien yang tidak mengalami penipisan sel T di dalam tubuhnya

- c. Tahun 1985-1989 vs Tahun 1995-1998

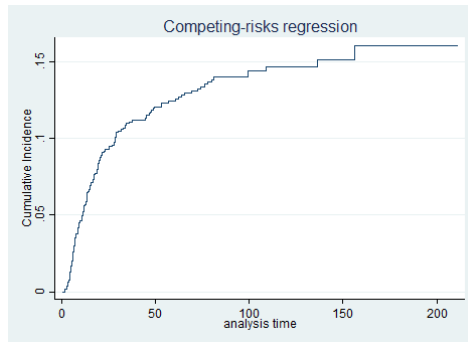
$$HR = \frac{h_A}{h_B} = \frac{h_0(t) \exp[0.699 \text{ Tahun1} = 1]}{h_0(t) \exp[0.699 \text{ Tahun1} = 0]} = \exp[0.699] = 2.01$$

Berdasarkan rasio hazard tersebut dapat dikatakan bahwa Pasien Leukimia akan meninggal karena GvHD yang melakukan transplantasi pada tahun 1985-1990 adalah 2.01 kali lebih besar dari pasien yang melakukan transplantasi pada tahun 1995-1998

4.6 Perbandingan Grafik CIF antar resiko

4.6.1 Grafik CIF pada pasien yang meninggal karena Kambuh

Gambar 4.2 merupakan Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena kambuh

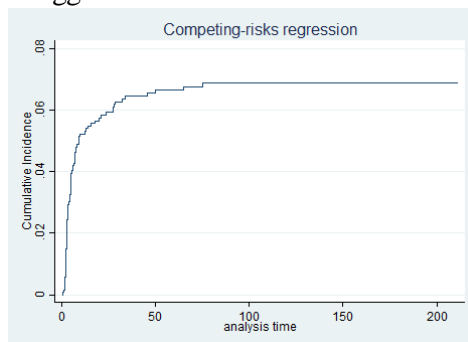


Gambar 4.2 Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena Kambuh

Berdasarkan Gambar 4.2 dapat disimpulkan bahwa peluang meninggal pasien leukemia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang disebabkan karena kambuh setelah 150 bulan adalah sekitar 15%.

4.6.2 Grafik CIF pada pasien yang meninggal karena GvHD

Gambar 4.3 merupakan Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena GvHD

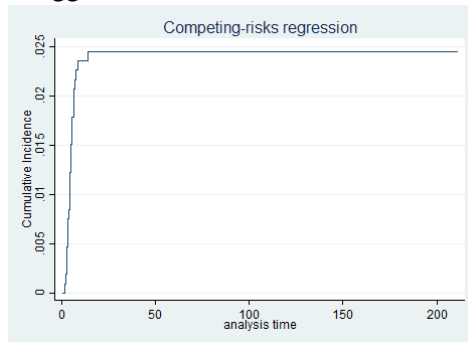


Gambar 4.3 Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena GvHD

Berdasarkan Gambar 4.3 dapat disimpulkan bahwa peluang meninggal pasien leukemia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang disebabkan karena kondisi GvHD setelah 150 bulan adalah sekitar 6%

4.6.3 Grafik CIF pada pasien yang meninggal karena Terinfeksi Jamur

Gambar 4.4 merupakan Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena terinfeksi Jamur

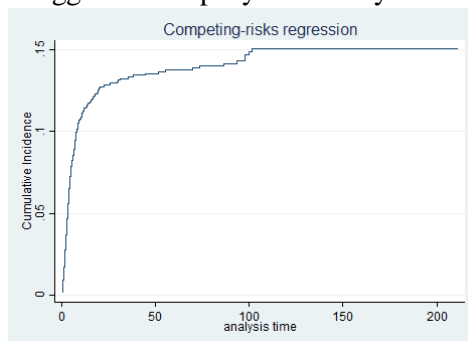


Gambar 4.4 Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena terinfeksi Jamur

Berdasarkan Gambar 4.4 dapat disimpulkan bahwa peluang meninggal pasien leukemia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang disebabkan karena terinfeksi Jamur setelah 150 bulan adalah sekitar 2.5%

4.6.4 Grafik CIF pada pasien yang meninggal karena Penyebab Lainnya

Gambar 4.5 merupakan Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena penyebab lainnya



Gambar 4.5 Grafik Cumulative Incidence pada pasien yang meninggal karena penyebab lainnya

Berdasarkan Gambar 4.5 dapat disimpulkan bahwa peluang meninggal pasien leukemia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang disebabkan karena penyebab lainnya setelah 150 bulan adalah sekitar 15%

4.7 Pembahasan

Dengan menggunakan model regresi cox proportional hazard pada model competing risk diperoleh kesimpulan bahwa peubah yang signifikan mempengaruhi lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena mengalami kekambuhan yaitu peubah Jenis Penyakit dan TCD. peubah yang signifikan mempengaruhi lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena mengalami kondisi GvHD yaitu peubah Kesesuaian Gender dan Tahun. Lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena terinfeksi Jamur tidak dipengaruhi oleh jenis penyakit, kesesuaian gender, TCD, Tahun, dan umur. Sedangkan peubah yang signifikan mempengaruhi lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena penyebab lainnya yaitu variabel Klasifikasi Penyakit, TCD, dan Tahun.

Pasien yang mengalami Penipisan Sel T di dalam tubuhnya mengalami resiko kematian lebih tinggi daripada yang tidak mengalami penipisan sel T di dalam tubuhnya. Resiko terbesar pasien yang mengalami kegagalan pengobatan disebabkan karena kekambuhan. Selanjutnya resiko terbesar kedua terdapat pada pasien yang mengalami kegagalan karena penyebab lainnya. Resiko terbesar selanjutnya terdapat pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan berupa status GvHD, dan yang mempunyai resiko terkecil yaitu pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan berupa terinfeksi Jamur.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Model regresi Cox pada kasus *Competing Risk* pasien Leukimia yang melakukan transplantasi sumsum tulang belakang yang dirawat di *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) adalah :

a. Model Regresi Cox pada pasien yang meninggal karena kambuh

$$h_1(t) = h_0(t) \exp(0.786 \text{Penyakit1} + 0.738 \text{Penyakit2} + 0.325 \text{TCD})$$

b. Model Regresi Cox pada pasien yang meninggal karena kondisi GvHD

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(0.724 \text{KesesuaianGender} + 1.719 \text{Tahun1} + 1.268 \text{Tahun2})$$

c. Model Regresi Cox pada pasien yang meninggal karena penyebab lain

$$h_c(t) = h_0(t) \exp(-0.315 \text{KesesuaianGender} + 0.415 \text{TCD} + 0.699 \text{Tahun2})$$

2. Lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena mengalami kekambuhan dipengaruhi oleh Jenis Penyakit dan TCD. Lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena mengalami kondisi GvHD dipengaruhi oleh Kesesuaian Gender dan Tahun. Lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena terinfeksi Jamur tidak dipengaruhi oleh jenis penyakit, kesesuaian gender, TCD, Tahun, dan umur. Sedangkan Lama waktu seorang pasien leukemia meninggal karena penyebab lainnya yaitu variabel Klasifikasi Penyakit, TCD, dan Tahun.

5.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya mengenai *Competing risk* adalah penulis menyarankan :

1. Menggunakan peubah berskala nominal pada model regresi cox kasus *competing risk*
2. Menggunakan data primer untuk menerapkan metode regresi cox pada kasus *competing risk*.

DAFTAR PUSTAKA

- Bryant, J. and J. J. Dignam. 2004. *Semiparametric models for cumulative incidence functions*. Biometrics 60(1): 182-90.
- Collet, D. 2003. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Second Edition. Chapman and Hall. London.
- Hosmer, D.W. and S. Lemeshow. 1999. *Applied Survival Analysis Regression Modeling of Time to Event Data*. John Wiley and Sons, Inc. New York
- Kleinbaum, D.G. and M. Klein. 2005. *Survival Analysis A Self Learning Text* 2nd Edition. Springer. New York
- Kudus, A., R.D. Muchlis, dan T. Respati. 2011. *Penaksiran Peluang Kesembuhan dengan Kekambuhan Berdistribusi Eksponensial*. Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan PKM Sains, Teknologi, dan Kesehatan. Vol. 2, No. 1
- Lee, E.T. and J.W. Wang. 2003. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Third Edition. Michigan University. Michigan.
- Maulana, Mirza. 2008. *Mengenal Diabetes Mellitus*. Katahati. Jogjakarta
- Sherif, B.N. 2007. *A Comparison Of Kaplan-Meier And cumulative Incidence Estimate In The Presence Or Absence Of Competing Risks In Breast Cancer Data*. University of Pittsburgh

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien Leukimia yang melakukan pengobatan dengan cara transplantasi sumsum tulang belakang di *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*

id	Waktu (bulan)	Status	Penyakit	Kesesuaian Gender	TCD	Tahun	Umur
1	24.45357436	0	CML	Gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
2	14.62612983	1	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
3	4.437140509	4	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
4	32.70336894	0	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
5	19.03040263	1	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
6	13.73870173	1	ALL	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
7	19.39194741	0	CML	Gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
8	81.18323747	1	CML	Gender mismatch	TCD	1990-1994	>40
9	2.760887428	2	CML	Gender mismatch	TCD	1990-1994	>40
10	68.06902219	0	CML	Gender mismatch	TCD	1990-1994	<=40
11	75.89153657	0	CML	No gender mismatch	TCD	1990-1994	<=40
12	74.47822514	0	CML	No gender mismatch	TCD	1990-1994	>40
13	47.59244043	0	ALL	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
14	41.54478225	0	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
15	36.22021364	0	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
16	3.845521775	1	AML	Gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
17	37.23911257	0	AML	Gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
18	46.90221857	0	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
19	25.47247329	4	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40

20	56.56532457	0	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
21	53.1799507	0	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
22	36.51602301	0	AML	Gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
23	15.41495481	1	AML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
24	1.939194741	4	ALL	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
25	56.76253081	0	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
.
.
.
.
990	56.56532457	0	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	>40
991	53.96877568	0	CML	No gender mismatch	No TCD	1995-1998	<=40
992	72.24322104	0	CML	No gender mismatch	TCD	1985-1989	>40
993	65.83401808	0	CML	No gender mismatch	TCD	1985-1989	<=40
994	97.84716516	0	CML	No gender mismatch	TCD	1985-1989	<=40
995	7.29663106	1	ALL	No gender mismatch	TCD	1985-1989	<=40
996	69.12078882	0	AML	No gender mismatch	TCD	1985-1989	<=40
997	65.34100247	0	AML	No gender mismatch	TCD	1985-1989	<=40
998	84.60147905	0	AML	Gender mismatch	No TCD	1990-1994	>40
999	49.20295809	0	AML	No gender mismatch	TCD	1995-1998	<=40
1000	28.03615448	2	ALL	No gender mismatch	TCD	1990-1994	>40

Lampiran 2. Output pendugaan parameter dan pengujian parameter dengan menggunakan software STATA

- stset waktu, failure(status==1) scale(1)
- stcox penyakit1 penyakit2 kesesuaiangender tcd tahun1 tahun2 umur, exactp nohr

Cox regression -- exact partial likelihood

No. of subjects = 1,000

Number of obs = 1,000

No. of failures = 144

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(7) = 24.83

Log likelihood = -915.7149

Prob > chi2 = 0.0008

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
penyakit1 1.133252	.7449578	.1981132	3.76	0.000	.356663
penyakit2 1.196845	.7224582	.2420385	2.98	0.003	.2480714
kesesuaiangender .1209926	-.3006372	.2151212	-1.40	0.162	-.7222671
tcd .6847944	.3217336	.1852385	1.74	0.082	-.0413272
tahun1 .6526194	.1563615	.2531974	0.62	0.537	-.3398963
tahun2 .7003144	.2567658	.2263045	1.13	0.257	-.1867828
umur .6149391	.2798729	.1709553	1.64	0.102	-.0551933

- stset waktu, failure(status==2) scale(1)
- stcox penyakit1 penyakit2 kesesuaiangender tcd tahun1 tahun2 umur, exactp nohr

Cox regression -- exact partial likelihood

No. of subjects = 1,000

Number of obs = 1,000

No. of failures = 80

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(7) = 34.34

Log likelihood = -510.54075

Prob > chi2 = 0.0000

Lampiran 2. Lanjutan

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
penyakit1 .1993482	-.3194291	.2646871	-1.21	0.228	-.8382064
penyakit2 .3524686	-.3151809	.3406437	-0.93	0.355	-.9828303
kesesuaiangender 1.185611	.7338869	.2304757	3.18	0.001	.2821628
tcd .557767	.033383	.2675477	0.12	0.901	-.4910009
tahun1 2.567314	1.67533	.4551025	3.68	0.000	.7833452
tahun2 2.117299	1.247333	.4438684	2.81	0.005	.3773671
umur .2988076	-.1574553	.2327915	-0.68	0.499	-.6137183

- stset waktu, failure(status==3) scale(1)
- stcox penyakit1 penyakit2 kesesuaiangender tcd tahun1 tahun2 umur, exactp nohr

Cox regression -- no ties

No. of subjects = 1,000 Number of obs = 1,000

No. of failures = 26

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(7) = 7.16

Log likelihood = -171.75793

Prob > chi2 = 0.4128

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
penyakit1 .4913862	-.5102063	.511026	-1.00	0.318	-1.511799
penyakit2 1.443542	.5019968	.4803889	1.04	0.296	-.4395482
kesesuaiangender .652929	-.3279954	.5004808	-0.66	0.512	-1.30892
tcd .9544639	.0706809	.450918	0.16	0.875	-.8131021
tahun1 1.911437	.7990197	.5675704	1.41	0.159	-.3133978

Lampiran 2. Lanjutan

tahun2		.2279635	.563035	0.40	0.686	-.8755649
1.331492						
umur		.3208668	.4034545	0.80	0.426	-.4698894
1.111623						

- stset waktu, failure(status==4) scale(1)
- stcox penyakit1 penyakit2 kesesuaiangender tcd tahun1 tahun2 umur, exactp nohr

Cox regression -- exact partial likelihood

No. of subjects = 1,000 Number of obs = 1,000

No. of failures = 157

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(7) = 38.92

Log likelihood = -1007.1183 Prob > chi2 = 0.0000

_t		Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
penyakit1		-.4060387	.1895882	-2.14	0.032	-.7776248 -
.0344526						
penyakit2		-.2957233	.2383801	-1.24	0.215	-.7629397
.1714931						
kesesuaiangender		.0477803	.1870277	0.26	0.798	-.3187872
.4143479						
tcd		.366499	.1979848	1.85	0.064	-.021544
.7545421						
tahun1		.7855764	.237857	3.30	0.001	.3193853
1.251767						
tahun2		.0650622	.2420446	0.27	0.788	-.4093365
.5394609						
umur		.1802111	.1633945	1.10	0.270	-.1400361
.5004584						

Lampiran 3. Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 1

begin with full model

p = 0.537 >= 0.1 removing tahun 1

p = 0.326 >= 0.1 removing tahun 2

p = 0.172 >= 0.1 removing kesesuaian gender

p = 0.146 >= 0.1 removing umur

Cox regression -- exact partial likelihood

No. of subjects = 1,000

Number of obs = 1,000

No. of failures = 144

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(3) = 19.39

Log likelihood = -918.43702

Prob > chi2 = 0.0002

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
penyakit1	.7856598	.1965335	4.00	0.000	.4004612 1.170858
penyakit2	.738226	.2393239	3.08	0.002	.2691598 1.207292
tcd	.3259534	.174403	1.87	0.062	-.0158702 .6677769

• stphtest, detail

Test of proportional-hazards assumption

Time: Time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
penyakit1	-0.43664	27.95	1	0.0000
penyakit2	-0.34873	18.03	1	0.0000
tcd	-0.06835	0.70	1	0.4035
global test		31.15	3	0.0000

Lampiran 4. Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 2

begin with full model

p = 0.901 >= 0.1 removing tcd
 p = 0.495 >= 0.1 removing umur
 p = 0.271 >= 0.1 removing penyakit 2
 p = 0.284 >= 0.1 removing penyakit 1

Cox regression -- exact partial likelihood

No. of subjects = 1,000 Number of obs = 1,000

No. of failures = 80

Time at risk = 61517.66643

Log likelihood = -512.02226 LR chi2(3) = 31.37
 Prob > chi2 = 0.0000

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Int]
kesesuaiangender 1.174733	.7246323	.2296476	3.16	0.002	.2745313
tahun1 2.580579	1.720311	.4389204	3.92	0.000	.8600427
tahun2 2.135618	1.268767	.4422789	2.87	0.004	.4019163

• stphtest, detail

Test of proportional-hazards assumption

Time: Time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
kesesuaian~r	0.05309	0.22	1	0.6357
tahun1	0.10584	0.90	1	0.3436
tahun2	0.06246	0.31	1	0.5771
global test		1.36	3	0.7151

Lampiran 5. Output Pemilihan Model Terbaik dan pengujian asumsi PH pada status = 4

begin with full model

p = 0.798 ≥ 0.1 removing kesesuaian gender

p = 0.783 ≥ 0.1 removing tahun 2

p = 0.271 ≥ 0.1 removing umur

p = 0.256 ≥ 0.1 removing penyakit 2

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 1,000

Number of obs = 1,000

No. of failures = 157

Time at risk = 61517.66643

LR chi2(3) = 36.20

Log likelihood = -1029.545

Prob > chi2 = 0.0000

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
penyakit1	.7294827	.130707	-1.76	0.078	.5134506	1.036409
tcd	1.51455	.2887002	2.18	0.029	1.042388	2.200583
tahun1	2.012701	.3436771	4.10	0.000	1.440234	2.812713

• stphtest, detail

Test of proportional-hazards assumption

Time: Time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
penyakit1	0.14690	3.31	1	0.0687
tcd	-0.15153	3.61	1	0.0573
tahun1	0.14186	3.20	1	0.0735
global test		9.42	3	0.0242